

烟碱型乙酰胆碱受体 $\alpha 7$ 亚基在帕金森病细胞模型中调控多巴胺神经元的作用机制

潘燕 杨越 丛丽娜 童书杰

【摘要】 目的 分析烟碱型乙酰胆碱受体(Nicotinic acetylcholine receptors, nAChRs) $\alpha 7$ 对人神经母细胞瘤细胞(Human neuroblastoma cells, SH-SY5Y)增殖及凋亡的影响,阐明 $\alpha 7$ nAChR 可以通过正向调控多巴胺(Dopamine, DA)神经元的表达来发挥其生物学功能,从而治疗帕金森病。**方法** 本实验通过选取 SH-SY5Y 细胞系进行细胞培养、复苏、传代、制作帕金森病细胞模型以及细胞转染;实验分组为对照组、模型组、 $\alpha 7$ nAChR 过表达组、 $\alpha 7$ nAChR 过表达空载组;分别进行细胞增殖实验(Cell counting kit-8, CCK8)检测细胞活性;流式细胞术检测细胞凋亡;酶联免疫吸附测定(Enzyme-linked immuno sorbent assay, ELISA)检测多巴胺(DA)的表达水平;Western blot 检测 $\alpha 7$ nAChR、磷酸化钙调素依赖性蛋白激酶 II (Phosphorylated calmodulin kinase II, p-CAMK II)、磷酸化细胞外信号调节激酶(Phosphorylated extracellular signal regulated kinase, p-ERK)、磷酸化 Kirsten 大鼠肉瘤病毒癌基因同源物(Phosphorylated Kirsten rats arcomaviral oncogene homolog, p-Ras)的蛋白表达水平;免疫荧光检测酪氨酸羟化酶(Tyrosine hydroxylase, TH)、 $\alpha 7$ nAChR、 α 突触核蛋白(Alpha synuclein, α SYN)的表达水平。**结果** Model 组 $\alpha 7$ nAChR 的蛋白表达水平较 Control 组显著降低($P < 0.05$),而 $\alpha 7$ nAChR-OE 组的蛋白表达水平较 Model 组显著升高($P < 0.05$)。CCK8 表明,Model 组细胞的增殖活性较 Control 组显著降低($P < 0.05$); $\alpha 7$ nAChR-OE 组细胞的增殖活性较 Model 组显著升高($P < 0.05$)。流式细胞术表明,Model 组细胞的凋亡率较 Control 组显著升高($P < 0.05$); $\alpha 7$ nAChR-OE 组细胞的凋亡率较 Model 组显著降低($P < 0.05$)。Model 组的 α SYN 水平较 Control 组显著升高($P < 0.05$); $\alpha 7$ nAChR-OE 组的 α SYN 水平较 Model 组显著降低($P < 0.05$)。Model 组的 TH、 $\alpha 7$ nAChR、DA 水平较 Control 组显著降低($P < 0.05$); $\alpha 7$ nAChR-OE 组的 TH、 $\alpha 7$ nAChR、DA 水平较 Model 组显著升高($P < 0.05$)。Model 组的 Kirsten 大鼠肉瘤病毒癌基因同源物(Kirsten rats arcomaviral oncogene homolog, KRAS)、CAMK II、ERK 的蛋白磷酸化水平较 Control 组显著升高($P < 0.05$); $\alpha 7$ nAChR-OE 组的 KRAS、CAMK II、ERK 的蛋白磷酸化水平较 Model 组显著降低($P < 0.05$)。**结论** $\alpha 7$ nAChR 的高表达能促进帕金森病模型细胞的增殖、抑制凋亡,且 $\alpha 7$ nAChR 可以通过抑制 Ca^{2+} /CAMK/ERK 通路活性来发挥神经保护作用,提高 DA 神经元表达,改善帕金森病的症状。

【关键词】 烟碱型乙酰胆碱 $\alpha 7$ 亚基 人神经母细胞瘤细胞 帕金森病

【中图分类号】 R742.5 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1007-0478(2024)05-0457-08

【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2024.05.007

The mechanism of nicotinic acetylcholine receptor $\alpha 7$ subunit regulating dopamine neurons in Parkinson's cell model Pan Yan, Yang Yue, Cong Lina, et al. Department of Neurology, Fifth Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumuqi 830011

【Abstract】 Objective To investigate the effects of nicotinic acetylcholine receptors (nAChRs) $\alpha 7$ on the proliferation and apoptosis of human neuroblastoma cells (SH-SY5Y), and to clarify that $\alpha 7$ nAChR can exert its biological function by positively regulating the expression of dopamine (DA) neurons, so as to treat Parkinson's disease. **Methods** In this experiment, SH-SY5Y cell line was selected for cell culture, resuscitation, passage, production of Parkinson's cell model and cell transfection. The experimental subjects were divided into control group, model group, $\alpha 7$ nAChR overexpression group, and $\alpha 7$ nAChR overexpression no-load group. CCK8 was performed to detect cell activity. Flow cytometry was used to detect apoptosis. The expression of dopamine (DA) was detected by ELISA. The protein expressions of $\alpha 7$ nAChR, p-CAMK II, p-ERK and p-Ras were detected by Western Blot Analysis. The expressions of TH, $\alpha 7$ nAChR and α SYN were

detected by immunofluorescence. **Results** The protein expression level of $\alpha 7$ nAChR in Model group was significantly lower than that in Control group ($P < 0.05$). The protein expression level in $\alpha 7$ nAChR-OE group was significantly higher than that in Model group ($P < 0.05$). The results of CCK8 showed that the cell proliferation activity in Model group was significantly decreased compared with that in control group ($P < 0.05$). The cell proliferation activity in $\alpha 7$ nAChR-OE group was significantly higher than that in Model group, $P < 0.05$. Flow cytometry showed that the apoptosis rate of cells in Model group was significantly higher than that in Control group ($P < 0.05$). The apoptosis rate of $\alpha 7$ nAChR-OE group was significantly decreased compared with that in Model group ($P < 0.05$). The α SYN in Model group was significantly increased compared with that in Control group ($P < 0.05$). The α SYN in $\alpha 7$ nAChR-OE group was significantly decreased compared with that in Model group ($P < 0.05$). The TH, $\alpha 7$ nAChR and DA in Model group were significantly decreased compared with those in Control group ($P < 0.05$). The TH, $\alpha 7$ nAChR and DA in $\alpha 7$ nAChR-OE group were significantly increased compared with those in Model group ($P < 0.05$). The protein phosphorylation levels of KRAS, CAMK II and ERK in Model group were significantly increased compared with those in Control group ($P < 0.05$). The protein phosphorylation levels of KRAS, CAMK II and ERK in $\alpha 7$ nAChR-OE group were significantly decreased compared with those in Model group ($P < 0.05$). **Conclusion** The high expression of $\alpha 7$ nAChR can promote the proliferation and inhibition of the apoptosis in Parkinson's model cells. Besides, $\alpha 7$ nAChR can play a neuroprotective role by inhibiting the activity of Ca^{2+} /CAMK/ERK pathway, increasing the expression of DA neurons, and improving Parkinson's disease.

【Key words】 Nicotinic acetylcholine receptors (nAChRs) $\alpha 7$ Human neuroblastoma cells Parkinson's disease

帕金森病 (Parkinson's disease, PD) 是老年人群中最常见的神经退行性疾病之一, 是一类发病率仅次于阿尔茨海默病的第二常见的神经退行性疾病^[1-2]; 其发病因素复杂, 发病机制尚不明确。目前有关 PD 的治疗只能改善症状, 尚不能治愈, 也无延缓疾病进展的方法。因此, 深入研究 PD 的发病机制, 针对性进行预防和治疗, 对于降低发病率、致残率, 改善患者生活质量具有重要意义。

目前随着对 PD 的不断研究发现, 在中枢神经系统中胆碱能神经元和烟碱乙酰胆碱受体 (nicotinic acetylcholine receptors, nAChRs) 参与多种功能^[3]。 $\alpha 7$ nAChR 是神经系统中最丰富的 nAChRs 之一, $\alpha 7$ nAChR 的激活可以通过增加多巴胺的释放和合成来改善 PD 患者的症状, 可能的作用机制与 $\alpha 7$ nAChR 刺激引发胞内钙离子水平变化, 然后调控钙依赖信号通路有关。本研究拟通过体外细胞实验及检测 Ca^{2+} 激活 ERK 信号通路的指标水平变化, 分析 $\alpha 7$ nAChR 可以通过抑制钙离子的分泌来抑制钙依赖信号通路, 从而发挥神经保护作用, 为帕金森病防治新靶点的探索提供理论依据。

1 材料与方法

1.1 材料

细胞培养选取 SH-SY5Y 细胞系, 购自武汉巴

菲尔生物科技有限公司。

1.2 主要试剂

CCK-8 检测试剂盒 (C0038、碧云天生物科技有限公司); DA (Dopamine) ELISA Kit (ELK7879, ELK Biotechnology); 牛血清白蛋白 (Bovine serum albumin, BSA) (141215、杭州天杭生物科技有限公司); 抗荧光淬灭封片剂 (1, 4-Diazabicyclo-octane, DABCO) (V900155-25G, Sigma); $\alpha 7$ nAChR (21379-1-AP, Proteintech); α SYN (66412-1-Ig, Proteintech); TH (25859-1-AP, Proteintech); 十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳 (Sodium dodecyl sulfate polyacrylamide gel electrophoresis, SDS-PAGE) 凝胶制备试剂盒 (AS1012, ASPEN); p-CAMK II (Ab171095, Abcam); p-ERK (# 4370, CST); p-KRAS (PA5-117257, Thermofisher); 细胞凋亡检测试剂盒 (Annexin V-FITC/PI apoptosis detection kit, Annexin V-FITC) 细胞凋亡检测试剂盒 (AO2001-02P-G、天津三箭生物技术有限公司); 荧光 (Fluoforte) 钙离子探针 (ENZ-52014, ENZO)。

1.3 方法

1.3.1 细胞培养

将 SH-SY5Y 细胞从液氮中取出, 快速放入 37℃ 水浴锅中, 轻摇冻存管使冻存液溶解; 溶解后把细胞转移到含有 89% L-15 培养基 (LEIBOVITZ'S

L15-MEDIUM, L15) + 10% 胎牛血清 (Fetal bovine serum, FBS) + 1% 双抗的培养基离心管中, 300 r/min 离心 5 min; 弃上清, 用新的完全培养基重悬细胞并种到新的培养瓶中, 于 37℃、5% 培养箱内培养。

1.3.2 细胞转染

转染前 1 d 每孔 (6 孔板) 5×10^5 细胞接种于 2 mL 不含抗生素的培养基中; 转染时要求细胞汇合度为 60%~70%; 用 250 μ L 优化的最低必须培养基 (Optimized minimal essential medium, Opti-MEM) 无血清培养基将 siRNA 或质粒分别稀释至所需水平, 轻轻混匀, 室温孵育 5 min; 使用前轻轻摇匀 Lipofectamine 2000, 取 5 μ L Lipofectamine 2000, 用 250 μ L Opti-MEM 无血清培养基稀释, 室温孵育 5 min; 将前 2 步稀释的质粒和 Lipofectamine 2000 混合 (总体积 500 μ L), 轻轻混匀, 室温放置 20 min; 在每孔细胞中加入 500 μ L 转染液和 1500 μ L 基础培养基, 轻轻摇匀; 37℃ 培养 CO₂ 培养箱中培养, 转染 6 h 后细胞换完全培养基。

1.3.3 细胞干预

将细胞用胰酶消化后用完全培养基稀释成细胞悬液, 按每孔 2 mL 将细胞悬液加入 6 孔板中, 置于 37℃、5% CO₂ 培养箱中过夜培养; 细胞贴壁后按以下实验分组处理, 即正常对照组 (Control 组): SH-SY5Y 在完全培养基中培养 24 h; 帕金森病细胞模型组 (Model 组): 加入 75 μ M 6-羟基多巴胺氢溴酸盐 (6-Hydroxydopamine hydrobromide, 6-OHDA), 作用 24 h; 帕金森病细胞模型 + 过表达空载组 (α 7nAChR-OE NC 组): 转染 6 h 后培养 24 h; 帕金森病细胞模型 + α 7nAChR 过表达组 (α 7nAChR-OE 组): 转染 6 h 后培养 24 h。

1.3.4 CCK8 检测细胞活性

将不同分组的细胞于 37℃、5% CO₂ 培养箱中培养 24 h, 每孔加入 10 μ L CCK8, 置于 5% CO₂、37℃ 培养 3 h, 酶标仪测定各孔吸光值 OD₄₅₀。

1.3.5 流式细胞术检测细胞凋亡

用不含乙二胺四乙酸 (Ethylene diamine tetraacetic acid, EDTA) 胰酶消化细胞后 300 r/min, 4℃ 离心 5 min 收集细胞; 用预冷的磷酸缓冲盐溶液 (Phosphate buffer saline, PBS) 洗涤细胞 2 次 (1 mL PBS 重悬, 300 r/min 离心 5 min); 细胞沉淀用 300 μ L 的 1× Binding Buffer 重悬; 加入 5 μ L Annexin

V-FITC, 混匀后避光孵育 10 min, 加入 5 μ L 碘化丙啶 (Propidium iodide, PI), 混匀后避光孵育 5 min; 1 h 内上机检测。

1.3.6 ELISA 检测多巴胺 (DA) 的表达水平

按照检测试剂盒说明书对多巴胺 (DA) 水平进行检测。

1.3.7 荧光 (Fluoforte) 法观察钙离子表达水平

细胞中加 10 μ L 二甲基亚砜 (Dimethyl sulfoxide, DMSO) 溶解 50 μ g 粉末, 用细胞培养液稀释, 按 1:1000 配制工作液; 37℃ 水浴锅, 避光孵育 30 min, 细胞培养液洗 3 次; 滴加 4', 6-二脒基-2-苯基吲哚二乳酸盐 (4', 6-Diamidino-2-phenylindole, DAPI) 染核, 室温避光孵育 20~30 min, PBS 洗; 在荧光显微镜下观察拍照。

1.3.8 Western blot 检测 α 7nAChR, p-CAMK II, p-ERK, p-Ras 的蛋白表达水平

将不同分组细胞裂解、离心、二喹啉甲酸 (Bicinchoninic acid, BCA) 定量后检测 α 7nAChR, p-CAMK II, p-ERK, p-Ras 的蛋白表达水平; 配置 5% 浓缩胶和 12% 分离胶、样本变性加样、电泳和转膜, 将膜装入 5% 三羟甲基氨基甲烷盐酸盐结合吐温 (Tris-buffered saline with tween, TBST) 封闭液, 制置室温摇床 2 h, 加 5 mL 一抗 (1:1000 稀释) 稀释液, 4℃ 过夜; 10 mL 二抗 (1:10000 稀释) 置于摇床上 2 h; 显色, 在暗室中压片曝光显影; 用 AlphaEaseFC 软件分析目标带的光密度值, 分别计算检测蛋白条带与参比蛋白条带强度比值 (%)。

1.3.9 免疫荧光检测 TH, α 7nAChR, α SYN 的表达水平

用 4% 多聚甲醛磷酸缓冲液固定 20 min, 滴加一抗 (1:100 稀释), 4℃ 孵育过夜, 加荧光花青素 3 (Cyanine 3, CY3) 标记羊抗兔 IgG 二抗 (1:100 稀释), 37℃ 水浴锅, 避光孵育 40 min, 滴加 DAPI 避光孵育 20 min, 对细胞进行染核, 用含抗荧光淬灭剂的封片液封片, 然后在荧光显微镜下观察采集图像。

1.3.10 统计学处理

利用 SPSS 25.0 软件, 所有数据以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 进行单因素方差分析, 采用 LSD 法进行两两比较, 检验水准 $\alpha = 0.05$, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 α 7nAChR 在帕金森病细胞模型中的表达水平

变化

Model 组 $\alpha 7\text{nAChR}$ 的蛋白表达水平较 Control 组显著降低 ($P < 0.05$) (图 1); Model 组 $\alpha 7\text{nAChR}$ 的蛋白表达水平较 Control 组显著降低 ($P < 0.05$), 而 $\alpha 7\text{nAChR}$ -OE 组的蛋白表达水平较 Model 组显著升高 ($P < 0.05$) (图 1)。

2.2 $\alpha 7\text{nAChR}$ 高表达促进 PD 模型细胞的增殖, 抑制凋亡

Model 组细胞的增殖活性较 Control 组显著降低, $P < 0.05$; $\alpha 7\text{nAChR}$ -OE 组细胞的增殖活性较 Model 组显著升高 ($P < 0.05$) (图 2); Model 组细胞的凋亡率较 Control 组显著升高 ($P < 0.05$); $\alpha 7\text{nAChR}$ -OE 组细胞的凋亡率较 Model 组显著降低 ($P < 0.05$) (图 2)。

2.3 $\alpha 7\text{nAChR}$ 高表达抑制 αSYN 表达、促进 TH、 $\alpha 7\text{nAChR}$ 、DA 的表达

Model 组的 αSYN 水平较 Control 组显著升高 ($P < 0.05$); $\alpha 7\text{nAChR}$ -OE 组的 αSYN 水平较 Model 组显著降低 ($P < 0.05$) (图 3); Model 组的 TH、

$\alpha 7\text{nAChR}$ 、DA 水平较 Control 组显著降低 ($P < 0.05$); $\alpha 7\text{nAChR}$ -OE 组的 TH、 $\alpha 7\text{nAChR}$ 、DA 水平较 Model 组显著升高 ($P < 0.05$) (图 3)。

2.4 $\alpha 7\text{nAChR}$ 高表达抑制 KRAS、CAMK II、ERK 的蛋白磷酸化水平

Model 组的 KRAS、CAMK II、ERK 的蛋白磷酸化水平较 Control 组显著升高 ($P < 0.05$); $\alpha 7\text{nAChR}$ -OE 组的 KRAS、CAMK II、ERK 的蛋白磷酸化水平较 Model 组显著降低 ($P < 0.05$) (图 4)。

2.5 $\alpha 7\text{nAChR}$ 高表达抑制 Ca^{2+} 的表达

Model 组的 Ca^{2+} 荧光强度较 Control 组显著升高 ($P < 0.05$); $\alpha 7\text{nAChR}$ -OE 组的 Ca^{2+} 荧光强度较 Model 组显著降低 ($P < 0.05$) (图 5)。

3 讨论

配体门控离子通道包括一组受体, 它们在快速突触传递中发挥着核心作用, 而烟碱型乙酰胆碱受体属于一类介导快速通讯的受体。当兴奋突触后膜

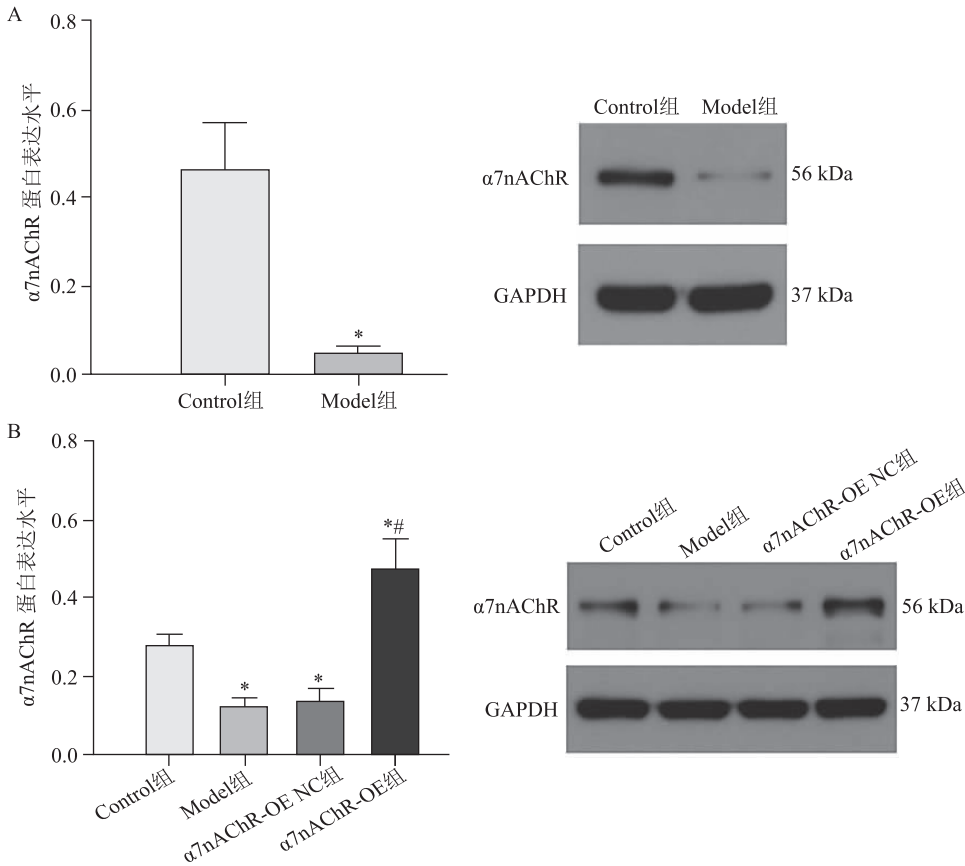


图 1 $\alpha 7\text{nAChR}$ 在 PD 模型细胞中的表达水平变化 A 为 $\alpha 7\text{nAChR}$ 在 Control 组及 Model 组中的蛋白表达水平; B 为验证 $\alpha 7\text{nAChR}$ 过表达转染效率; 与 Control 组比较, * $P < 0.05$; 与 Model 组比较, # $P < 0.05$

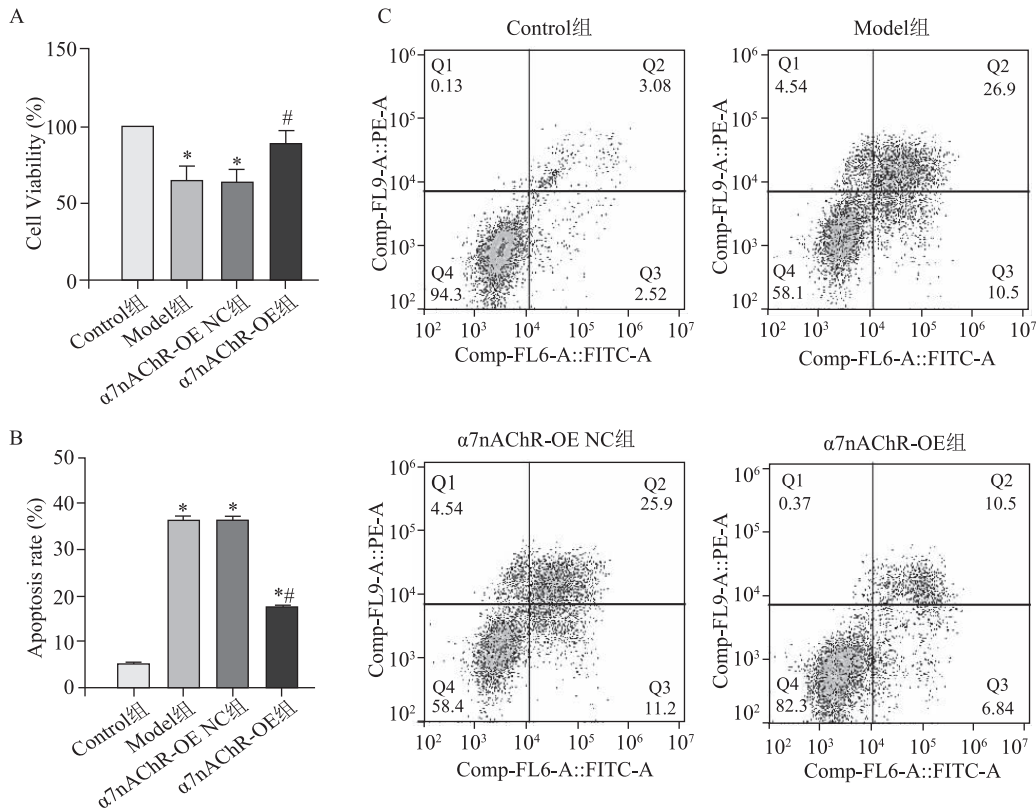


图2 $\alpha 7$ nAChR 高表达促进 PD 模型细胞的增殖、抑制凋亡 A 为细胞增殖分析;B,C 为流式细胞凋亡率分析;与 Control 组比较,* $P<0.05$;与 Model 组比较,# $P<0.05$

的 $\alpha 7$ nAChR 不仅可以使突触后膜去极化直接兴奋神经元,同时还可以调节 γ -氨基丁酸(γ -Aminobutyric acid, GABA)的释放^[4]。最近我们报道了 $\alpha 7$ nAChR 在帕金森病模型鼠内的 mRNA 和蛋白表达水平下调,空间学习记忆能力明显下降。帕金森病模型鼠使用单唾液酸神经节苷脂(Monosialoganglioside, GM-1)后 $\alpha 7$ nAChR 的表达水平显著升高,改善认知功能^[5]。然而, $\alpha 7$ nAChR 的激活是否可以增加多巴胺的释放和合成尚不明确。已有研究表明,帕金森病的病理标志为 α -突触核蛋白(α -Synuclein, α -syn)聚集,多巴胺(Dopamine, DA)能神经元慢性丢失^[6]。本研究结果表明, $\alpha 7$ nAChR 的高表达可以促进细胞增殖活性,抑制细胞凋亡;同时通过对 α SYN, TH, $\alpha 7$ nAChR 的免疫荧光实验发现, $\alpha 7$ nAChR 的高表达抑制 α SYN 表达、促进 TH, $\alpha 7$ nAChR, DA 的表达。这些数据表明 $\alpha 7$ nAChR 可以增加 TH 的表达,改善 α SYN 的聚集,促进多巴胺神经元的生成,进而减轻 PD 的病理改变。

目前 PD 的病因尚不清楚,但有证据表明 Ca^{2+} 稳态失调可能与 PD 有关。 Ca^{2+} 信号在神经元信号传导中起着至关重要的作用。近年来,有研究认为

Ca^{2+} 稳态的改变在多巴胺能神经元变性中起关键作用^[7]。例如,在线粒体和内质网(Endoplasmic reticulum, ER)中 Ca^{2+} 稳态的变化影响神经元的存活,这与 PD 密切相关^[8]。此外,异常高水平的细胞内 Free- Ca^{2+} 诱导自由基[如活性氧(Reactive oxygen species, ROS)]过量产生,可激活应激级联及相关信号通路,导致细胞凋亡^[9]。小电导率的 Ca^{2+} 激活的 K^{+} (Secretory K, SK)通道已成为神经元保护的潜在工具^[10]。SK 通道亚型在神经系统中具有不同的药理作用和分布^[11];它们在体内控制中脑多巴胺能神经元的放电模式^[12],并在 PD 中观察到的多巴胺能神经元凋亡调节中可能发挥重要作用^[13]。本研究结果表明,Model 组的 Ca^{2+} 荧光强度较 Control 组显著升高($P<0.05$); $\alpha 7$ nAChR-OE 组的 Ca^{2+} 荧光强度较 Model 组显著降低。这表明 $\alpha 7$ nAChR 高表达抑制 Ca^{2+} 的表达,改善多巴胺神经元的变性,抑制其损伤死亡。

Ca^{2+} 信号通路在包括 PD 在内的许多神经元疾病的神经元信号传导和 Ca^{2+} 稳态改变中起着至关重要的作用^[14]。细胞内 Ca^{2+} 的水平升高迅速激活 CAMKII^[15]。此外, CAMKII 广泛分布于包括中脑

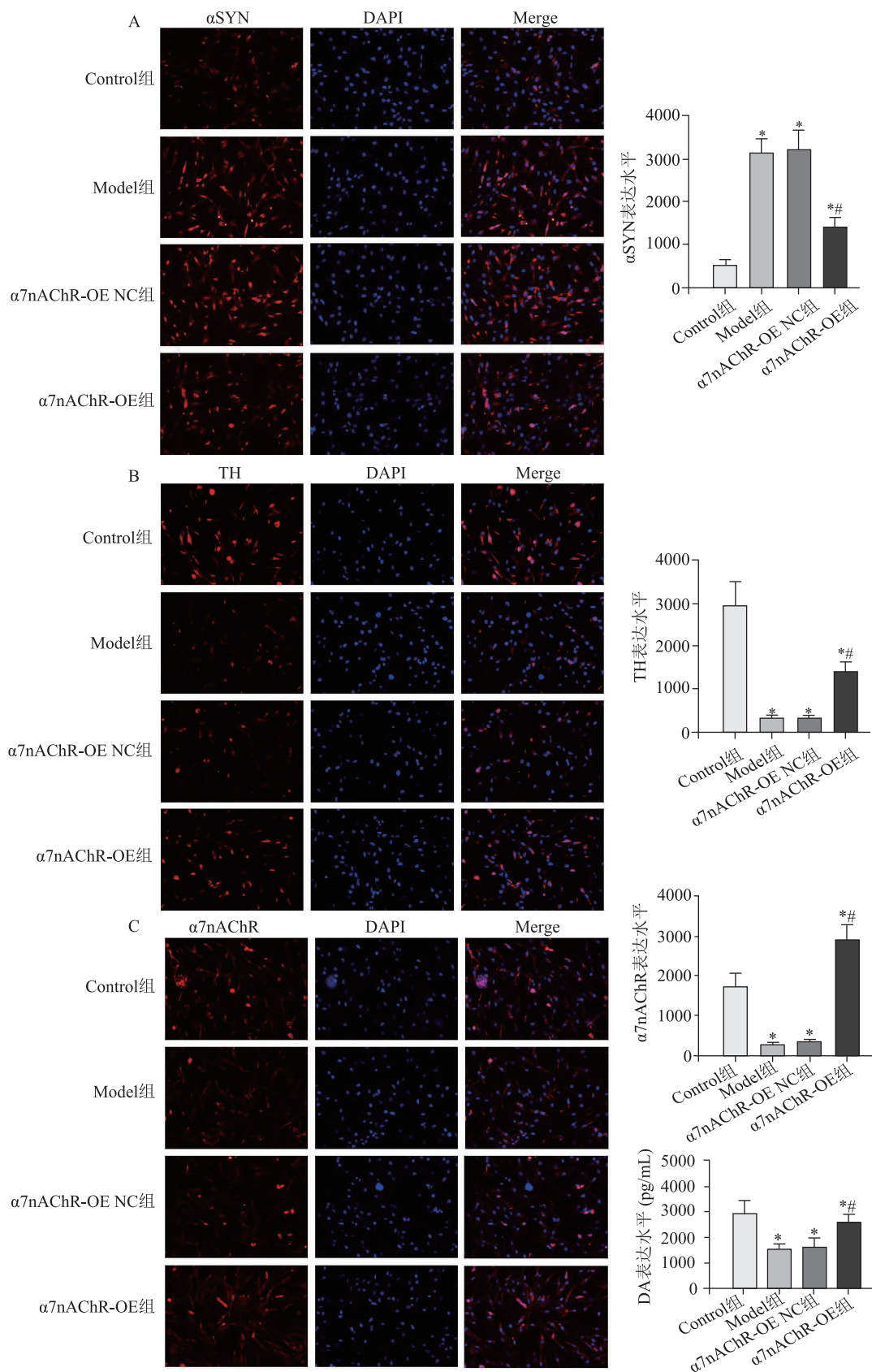


图3 α7nAChR高表达抑制αSYN表达、促进TH、α7nAChR、DA的表达 A为αSYN水平的免疫荧光分析;B为TH水平的免疫荧光分析;C为α7nAChR水平的免疫荧光分析;D为DA水平的分析;与Control组比较,* $P<0.05$;与Model组比较,# $P<0.05$

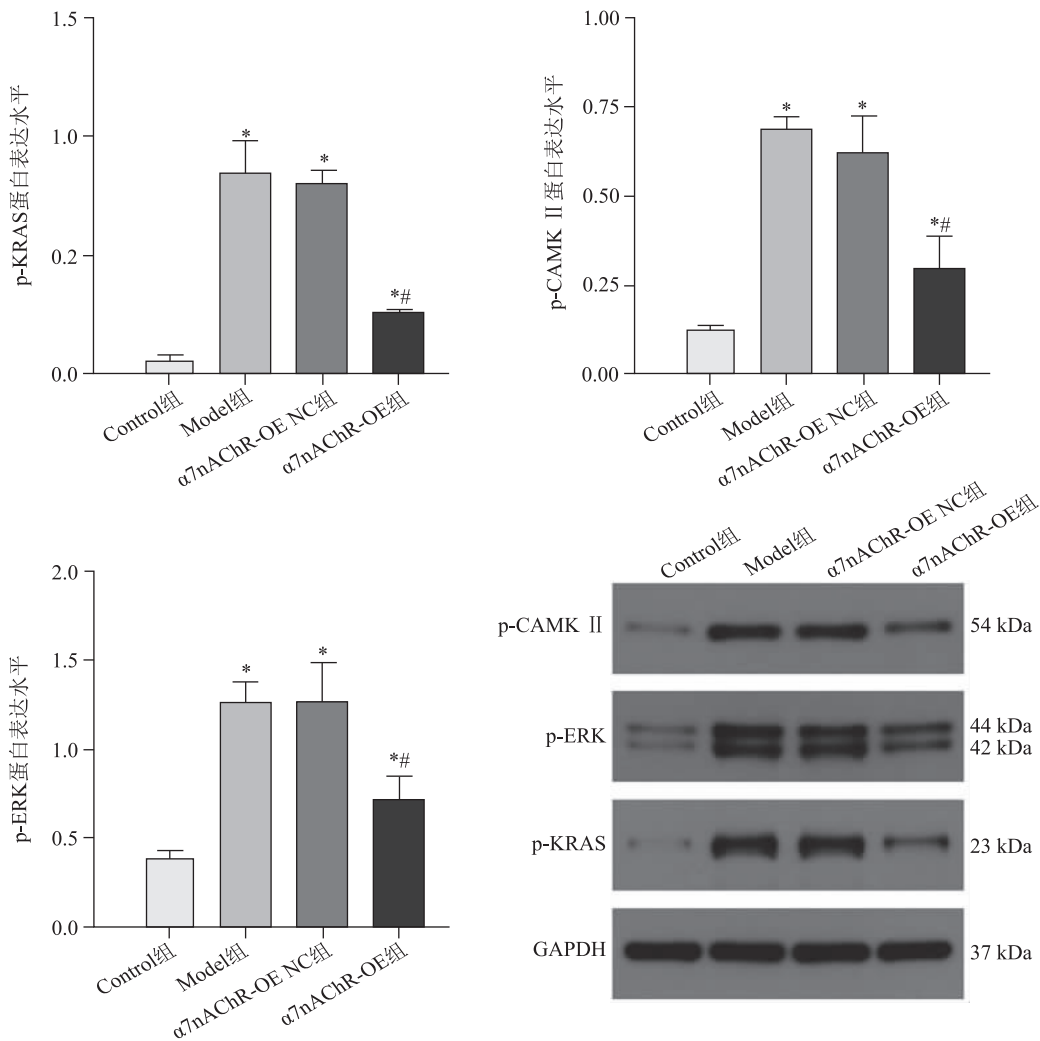


图4 α7nAChR 高表达抑制 KRAS, CAMK II, ERK 的蛋白磷酸化水平 与 Control 组比较, * $P<0.05$; 与 Model 组比较, # $P<0.05$

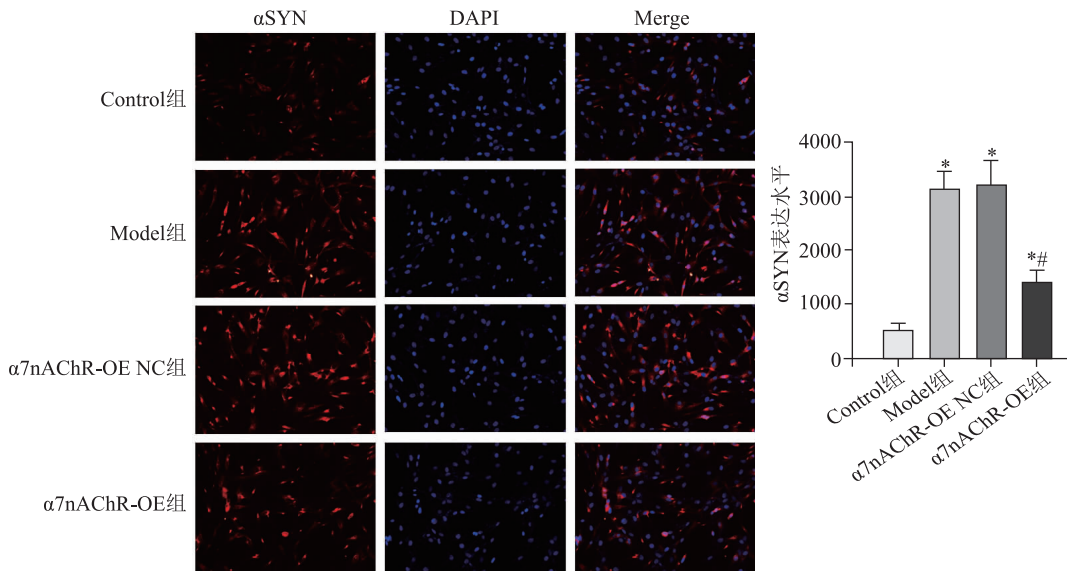


图5 α7nAChR 高表达抑制 Ca^{2+} 的表达

神经元在内的神经元中; $\alpha 7$ nAChR 高表达可抑制细胞中 p-CAMKII 的表达;ERK 通路可以通过 Ca^{2+} 介导的 Ras 方式被激活。在帕金森病中 ERK 在 PD 模型大鼠黑质表达水平降低^[16]。在 A53T 小鼠模型中 ERK 的表达水平也出现明显降低^[17]。有报道表明 ERK 在帕金森病的病理状态中出现的错误表达可以诱导该疾病的发展。本研究结果表明, Model 组的 KRAS, ERK 的蛋白磷酸化水平较 Control 组显著升高($P<0.05$); $\alpha 7$ nAChR-OE 组的 KRAS, ERK 的蛋白磷酸化水平较 Model 组显著降低($P<0.05$)。这表明 $\alpha 7$ nAChR 高表达抑制 KRAS, ERK 的蛋白磷酸化水平。

综上所述, $\alpha 7$ nAChR 的高表达促进帕金森病模型细胞的增殖、抑制凋亡; $\alpha 7$ nAChR 可以通过抑制钙离子的分泌及下游信号 ERK 通路的作用机制来发挥神经保护作用,提高 DA 神经元表达,改善帕金森病的症状。

参 考 文 献

[1] de Campos BH, de Jager L, Reginato GS, et al. Cardiovascular evaluation of female rats with 6-OHDA-induced parkinsonism; possible protection by ovarian hormones and participation of nitric oxide[J]. Life Sci, 2020, 259: 118259.

[2] Jayaraj RL, Beiram R, Azimullah S, et al. Valeric acid protects dopaminergic neurons by suppressing oxidative stress, neuroinflammation and modulating autophagy pathways[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(20): 7670.

[3] Simon DK, Tanner CM, Brundin P. Parkinson disease epidemiology, pathology, genetics, and pathophysiology [J]. Clin Geriatr Med, 2020, 36(1): 1-12.

[4] 王东岩, 杨海水, 董旭, 等. 针刺调控(7nAChR 激活胆碱能抗炎通路的研究现状[J]. 上海针灸杂志, 2020, 39(1): 116-122.

[5] Yan P, Jing Z, Cong LA, et al. Expression of nAChR $\alpha 7$ receptor in model rats with Parkinson's disease dementia[J]. Biotechnol Biotechnol Equip, 2021, 35(1): 117-123.

[6] 肖琪, 樊慧杰, 李艳荣, 等. 帕金森病发病机制研究进展[J]. 解放军医学杂志, 2023, 48(8): 983-992.

[7] Sun YY, Zhang HP, Selvaraj S, et al. Inhibition of L-type Ca^{2+} channels by TRPC1-STIM1 complex is essential for the protection of dopaminergic neurons[J]. J Neurosci, 2017, 37(12): 3364-3377.

[8] Haque ME, Akther M, Azam S, et al. GPR4 knockout improves the neurotoxin-induced, caspase-dependent mitochondrial apoptosis of the dopaminergic neuronal cell[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(20): 7517.

[9] Jung S, Chung Y, Lee Y, et al. Buffering of cytosolic calcium plays a neuroprotective role by preserving the autophagy-lysosome pathway during MPP $^{+}$ -induced neuronal death[J]. Cell Death Discovery, 2019, 5(1): 130.

[10] Heine M, Heck J, Ciurazskiewicz A, et al. Dynamic compartmentalization of calcium channel signalling in neurons[J]. Neuropharmacology, 2020, 169: 107556.

[11] Nam YW, Downey M, Rahman MA, et al. Channelopathy of small- and intermediate-conductance Ca^{2+} -activated K^{+} channels[J]. Acta Pharmacol Sin, 2023, 44(2): 259-267.

[12] DosSantos MF, Filha LGA, Verissimo CP, et al. Presence of small-conductance calcium-activated potassium (SK) channels in the central and peripheral nervous systems and their role in health and disease[J]. J Integr Neurosci, 2023, 22(3): 69.

[13] Trombetta-Lima M, Krabbendam IE, Dolga AM. Calcium-activated potassium channels: implications for aging and age-related neurodegeneration[J]. Int J Biochem Cell Biol, 2020, 123: 105748.

[14] Egunlusi AO, Malan SF, SI, et al. Open and rearranged norbornane derived polycyclic cage molecules as potential neuroprotective agents through attenuation of MPP $^{+}$ and calcium overload-induced excitotoxicity in neuroblastoma SH-SY5Y cells [J]. Eur J Med Chem, 2020: 112617.

[15] Wang JL, Xu XX, Jia WY, et al. Calcium-/calmodulin-dependent protein kinase II (CAMKII) inhibition induces learning and memory impairment and apoptosis[J]. Oxid Med Cell Longev, 2021, 2021: 4635054.

[16] 刘琼霜, 胡玉英. P38/JNK/ERK 通路对帕金森病发病机制的影响及其中医药治疗研究进展[J]. 湖南中医杂志, 2018, 34(6): 174-176.

[17] 刘自华, 王德贵, 李晓娟, 等. 转录组测序分析: 帕金森病小鼠 PI3K, ERK 和 P38 信号通路和代谢关系的研究[J]. 中华神经创伤外科电子杂志, 2021, 07(3): 161-169.

(2024-02-26 收稿)

欢迎征订 欢迎投稿 欢迎垂询广告业务